

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 61-012617

(43)Date of publication of application : 21.01.1986

(51)Int.Cl.

A61K 9/08
A61K 31/63

(21)Application number : 59-132475

(71)Applicant : LION CORP

(22)Date of filing : 27.06.1984

(72)Inventor : YOKOO TAKAO
KANOCHI SEIICHI
SHINOZAKI YUKIKO
ABE YUTAKA
KOJIMA NOBUO

(54) EYE DROP

(57)Abstract:

PURPOSE: An eye drop, containing phenylethyl alcohol in an eye drop containing a sulfamide pharmaceutical, and having a high antimicrobial activity against streptococci resistant to the sulfamide pharmaceutical.

CONSTITUTION: An eye drop, obtained by incorporating 0.025W0.25wt./vol.%, based on the total eye drop, phenylethyl alcohol and/or benzoyl alcohol and 0.01W0.1wt./vol.%, based on the total eye drop, sodium edetate with an eye drop containing 3W5wt./vol.%, based on the total eye drop, sulfamide pharmaceutical, 0.002W0.02wt./vol.%, based on the total eye drop, organic amine and quaternary ammonium salt and 0.05W0.5wt./vol.%, based on the total eye drop, hydrophilic nonionic surfactant, effective against bacterial ophthalmopathy, particularly diseases caused by Gram-positive bacteria, e.g. streptococci, capable of effectively preventing secondary contamination, and having high safety and improved antiseptic power. Sulfamethoxazole, etc. may be cited as the sulfamide pharmaceutical, and the molar ratio of the sulfamide pharmaceutical to the organic amine is 1:0.9W1:1.2.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

⑫ 公開特許公報(A) 昭61-12617

⑬ Int. Cl.⁴A 61 K 9/08
31/63

識別記号

庁内整理番号

6742-4C
6664-4C

⑭ 公開 昭和61年(1986)1月21日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全6頁)

⑮ 発明の名称 点眼液

⑯ 特 願 昭59-132475

⑰ 出 願 昭59(1984)6月27日

⑱ 発 明 者	横 尾 孝 男	春日部市増富360-2
⑱ 発 明 者	叶 内 清 市	蓮田市関山3-10
⑱ 発 明 者	篠 崎 祐 紀 子	東京都杉並区本天沼1-4-10
⑱ 発 明 者	阿 部 豊	佐倉市上志津1440-20
⑱ 発 明 者	小 島 信 雄	東京都杉並区阿佐谷南1-37-3
⑰ 出 願 人	ライオン株式会社	東京都墨田区本所1丁目3番7号
⑱ 代 理 人	弁理士 小島 隆司	

明 細 書

1. 発明の名称

点眼液

2. 特許請求の範囲

1. サルファ剤、有機アミン、第4級アンモニウム塩及び親水性ノニオン界面活性剤を含有する点眼液に対し、フェニルエチルアルコール及び／又はベンジルアルコールとエデト酸ナトリウムとを配合してなることを特徴とする点眼液。

2. 第4級アンモニウム塩の配合量が全体の0.002～0.02重量／容量％である特許請求の範囲第1項記載の点眼液。

3. 親水性ノニオン界面活性剤の配合量が全体の0.05～0.5重量／容量％である特許請求の範囲第1項又は第2項記載の点眼液。

4. フェニルエチルアルコール及び／又はベンジルアルコールの配合量が全体の0.025～0.25重量／容量％である特許請求の範囲第1項乃至第3項いずれか記載の点眼液。

5. エデト酸ナトリウムの配合量が全体の0.01

～0.1重量／容量％である特許請求の範囲第1項乃至第4項いずれか記載の点眼液。

3. 発明の詳細な説明

発明の技術分野

本発明はスルファメトキサゾール等のサルファ剤を含有する点眼液に関し、更に詳述すると抗菌力、特にサルファ剤耐性のブドウ球菌に対する抗菌力が強く、かつ防腐力の優れたサルファ剤含有点眼液に関する。

従来技術及びその問題点

従来、点眼液にスルファメトキサゾール等のサルファ剤を配合することが知られているが、この種のサルファ剤含有抗菌点眼液は眼疾患の病原菌に対する抗菌力が一般用目薬と大差なく、極めて弱い。これは、外眼部感染症の多くは結膜炎であり、その病原菌の80％前後を占めるブドウ球菌の殆どがサルファ剤耐性菌であるということが原因であると考えられる。また、サルファ剤は他の防腐殺菌剤との配合適性が極めて悪いため、サルファ剤含有抗菌点眼液の防腐力を高めることは困

難であり、従来この種の点眼液は防腐力がかなり弱いものであった。

発明の特徴

上述したサルファ剤含有点眼液の有する問題点に対し、防腐力を高めることについては、サルファ剤に有機アミンを加えた系に塩化ベンザルコニウム等の第4級アンモニウム塩をポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート等の親水性ノニオン界面活性剤を併用して配合することにより、第4級アンモニウム塩を可溶化して透明で防腐力の高い点眼液を得ることが提案され、これによって防腐力を高める点の解決がなされているが、本発明者らは更にサルファ剤含有点眼液の抗菌力を高めること、特に多くの外眼部感染症の病原菌であるブドウ球菌に対する抗菌力を高めることにつき鋭意研究を行なった結果、サルファ剤、有機アミン、第4級アンモニウム塩及び親水性ノニオン界面活性剤を含有する点眼液に対し、フェニルエチルアルコール及びベンジルアルコールの一方もしくは両方とエデト酸ナトリウムとを併用して配合

することにより、意外にもサルファ剤耐性を有するブドウ球菌に対してもサルファ剤の抗菌力が有効に発揮されるようになり、結膜炎等のブドウ球菌を病原菌とする外眼部感染症の治療に効果的に使用し得ると共に、防腐力の極めて高い点眼液が得られることを知見した。

即ち、フェニルエチルアルコール、ベンジルアルコール、エデト酸ナトリウムはそれ単独では或いはこれらを単に併用してもブドウ球菌に対して高い抗菌力がなく、またこれらの成分を単独でサルファ剤、有機アミン、第4級アンモニウム塩及び親水性ノニオン界面活性剤を含む点眼液に配合してもブドウ球菌に対し十分な抗菌力を与えるものではないにもかかわらず、サルファ剤、有機アミン、第4級アンモニウム塩、親水性ノニオン界面活性剤を含む点眼液にフェニルエチルアルコール及び／又はベンジルアルコールとエデト酸ナトリウムとを併用した場合は、上記の成分が相乗的に作用し合い、サルファ剤耐性のブドウ球菌に対して高い抗菌力を与えることを知見し、本発明をなすに至ったものである。

従って、本発明は細菌性眼疾患、特にブドウ球菌等のグラム陽性菌疾患に対して有効で、2次汚染を効果的に防止すると共に、安全性が高く、しかも防腐性に優れた点眼液を提供することを目的とするものである。

以下、本発明につき更に詳しく説明する。

発明の構成

本発明に係る点眼液は、サルファ剤、有機アミン、第4級アンモニウム塩及び親水性ノニオン界面活性剤を含有する点眼液に対し、フェニルエチルアルコール及び／又はベンジルアルコールとエデト酸ナトリウムとを配合してなるものである。

ここで、サルファ剤としては、スルファメトキサゾール、スルファイソキサゾール等が挙げられ、これらの1種又は2種以上が使用される。これらのサルファ剤の配合量は特に制限されないが、通常点眼液全体の3～5%（重量/容量%、以下同じ）である。

また、有機アミンとしては、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミ

ン等が挙げられ、これらの1種又は2種以上が使用される。その配合量はサルファ剤と有機アミンのモル比が1：0.9～1：1.2、特に1：1～1：1.1の範囲となる量とすることが好ましく、有機アミンを上記配合量範囲において使用することにより、サルファ剤の可溶化を可能にすると共に、第4級アンモニウム塩及び親水性ノニオン界面活性剤とともに優れた防腐力を与えるものである。

更に、第4級アンモニウム塩としては、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、セチルピリジニウムアンモニウムクロライドなどのアルキルピリジニウム塩、セチルトリメチルアンモニウムクロライドなどのモノ長鎖アルキルトリ短鎖アルキルアンモニウム塩等が挙げられ、これらの1種又は2種以上が使用されるが、特に塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウムが好ましく用いられる。第4級アンモニウム塩の配合量は点眼液に対する可溶量であり、サルファ剤、有機アミン、更にはノニオン界面活性剤の種類や配合量、

第4級アンモニウム塩の種類等により相違するが、全体の0.002~0.02%、特に0.005~0.015%とすることが好ましい。0.002%より少ないと十分な防腐力が得られない場合があり、0.02%より多いと安全性の点で問題がある場合がある。

また、親水性ノニオン界面活性剤としては、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート、ポリオキシエチレンソルビタンモノパルミテート、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート等のポリオキシエチレンソルビタンモノエステル類、ポリオキシエチレンモノステアレート、ポリオキシエチレンモノオレエート、ポリオキシエチレンモノパルミテート等のポリオキシエチレンモノ脂肪酸エステル類、ポリオキシエチレンラウリルエーテル等のポリオキシエチレンアルコールエーテルなどの親水性のものが挙げられ、これらの1種又は2種以上が使用され得る。なお、ポリオキシエチレンモル数は使用感の点で10モル以上とすることが望ましい。ノニオン界面活性剤の配合量は0.05~0.5%、特に0.05~0.2%とすることが好まし

い。

本発明の点眼液は、上述したサルファ剤、有機アミン、第4級アンモニウム塩及び親水性ノニオン界面活性剤を含む系にフェニルエチルアルコール及び／又はベンジルアルコールとエデト酸ナトリウムとを配合するもので、これにより顕著な抗菌力及び防腐力を有する透明な点眼液を得ることができる。

ここで、フェニルエチルアルコール及び／又はベンジルアルコール、エデト酸ナトリウムの配合量は特に制限されないが、いずれも低濃度で併用することが使用感等の点から好ましく、フェニルエチルアルコール及び／又はベンジルアルコールを全体の0.025~0.25%、特に0.05~0.125%、エデト酸ナトリウムを0.01~0.1%、特に0.025~0.05%の割合でそれぞれ配合することが好適である。また、フェニルエチルアルコール及び／又はベンジルアルコールとエデト酸ナトリウムとの配合比(重量比)は5:1~1:1とすることが望ましい。

なお、本発明点眼液のpHは7.5~9.0とすることが好ましく、pHが低すぎるとサルファ剤の溶解度が減少して析出が生じ、pHが高すぎると点眼液としての安定性が損なわれる場合が生じる。

本発明の点眼液には、更に必要に応じ、サルファ剤に加えてグリチルリチン酸ジカリウム、塩酸ジフェンヒドラミン、アスパラギン酸カリウム、アミノエチルスルホン酸、 ϵ -アミノカプロン酸、マレイン酸クロルフェニラミン、メチル硫酸ネオスチグミン等を配合することができ、また塩化ナトリウム、塩化カリウムなどの等張化剤、多価アルコール、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの高分子添加剤等を配合することもできる。

発明の効果

以上説明したように、本発明点眼液はサルファ剤、有機アミン、第4級アンモニウム塩及び親水性ノニオン界面活性剤を含有する点眼液に対し、フェニルエチルアルコール及び／又はベンジ

ルアルコールとエデト酸ナトリウムとを配合したことにより、サルファ剤耐性のブドウ球菌に高い抗菌力を与えるものである。

以下、実施例と比較例を示し、本発明を具体的に説明するが、本発明は下記の実施例に限定されるものではない。

[実施例1~4, 比較例1~6]

処方A

スルファメトキサゾール	4.0 g
グリチルリチン酸ジカリウム	0.1 g
塩酸ジフェンヒドラミン	0.02 g
モノエタノールアミン	0.99 g
塩化ベンザルコニウム	0.1 g
フェニルエチルアルコール	第1表に示す量
エデト酸ナトリウム	"
乾燥亜硫酸ナトリウム	0.1 g
ポリソルベート80	0.15 g

上記成分に滅菌精製水を加えて全量を100.0 ml とする(pH 8.0)。

処方 B

処方 A の塩酸ジフェンヒドラミン 0.02 g をマ
レイン酸クロルフェニラミン 0.02 g に代えたも
の。

フェニルエチルアルコール、エデト酸ナトリウ
ムを第 1 表に示す濃度で加えた上記処方 A 又は B
の点眼液（実施例 1～4、比較例 1～6）をそれ
ぞれ調製し、各点眼液の種々の細菌性眼疾患の原
因菌に対する最小発育阻止濃度（MIC）を調べ、
その抗菌力を化学療法学会 S T 合剤の MIC 測定法
で評価した。また、参考のため市販点眼液 C 及び
D を用いて同様の実験を行なった。結果を第 1 表
に示す。なお、結果は、点眼液を滅菌精製水によ
り種々の割合で希釈していった場合において、細
菌に対する殺菌効果を示す点眼液の最低希釈倍率
によって表わした。

第 1 表

組 成	実 施 例				比 較 例						市販点	市販点
	1	2	3	4	1	2	3	4	5	6	眼液 C	眼液 D
処 方	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	—	—
フェニルエチルアルコール(%)	0.05	0.05	0.075	0.075	—	—	0.05	0.05	0.075	0.075	—	—
エデト酸ナトリウム(%)	0.025	0.025	0.025	0.025	—	—	—	—	—	—	—	—
最小発育阻止濃度												
<i>S. aureus</i> (黄色ブドウ球菌) FDA209P			≤1/640	≤1/640								1/20
“ ATCC25923	1/640	1/640	≤1/640	1/640	1/5	1/5	1/5	1/5	1/160	1/160	1/2.5	1/10
“ T-46-2*	1/640	1/320	≤1/640	1/640	1/20	1/20	1/20	1/20	1/160	1/160	1/2.5	1/10
“ N-A-1*	1/640	1/640	≤1/640	≤1/640	≤1/80	≤1/80	1/80	1/80	1/160	1/160	1/20	1/10
“ T-243-2*	1/320	1/320	≤1/320	1/320	≤1/80	≤1/80	1/160	1/160	1/160	1/160	1/40	1/10

注：* はサルファ剤耐性菌である（以下同じ）。

第1表の結果より、フェニルエチルアルコール及びエデト酸ナトリウムを併用することにより、これらを配合しないものに比べて黄色ブドウ球菌に対する抗菌力を著しく増強することができ、本発明点眼液においてはサルファ剤耐性を有する黄色ブドウ球菌に対してもサルファ剤の抗菌力が有効に発揮されることが認められた。また、本発明点眼液は市販点眼液に比べて黄色ブドウ球菌に対する抗菌力が非常に強いことが確認された。

[実施例5～8, 比較例7～24]

成分

スルファメトキサゾール	第2表に示す量
塩化ベンザルコニウム	#
フェニルエチルアルコール及び/ 又はベンジルアルコール	#
エデト酸ナトリウム	#
モノエタノールアミン	0.99 %
ポリソルベート80	0.15 %
グリチルリチン酸ジカリウム	0.1 %
乾燥亜硫酸ナトリウム	0.1 %

上記成分に滅菌精製水を加え、全量を100mlとして実施例5～8、比較例7～24の点眼液をそれぞれ調製し、各点眼液の種々の細菌に対する最小発育阻止濃度(MIC)を調べ、その抗菌力を評価した。結果を第2表及び第3表に示す。

第 2 表 (1)

成 分	比 較 例								
	7	8	9	10	11	12	13	14	15
スルファメトキサゾール	4.0 %			4.0 %	4.0 %	4.0 %			
塩化ベンザルコニウム		0.01 %		0.01 %			0.01 %	0.01 %	
フェニルエチルアルコール			0.25 %		0.25 %		0.25 %		0.25 %
エデト酸ナトリウム						0.3 %		0.3 %	0.3 %
塩酸ジフェンヒドラミン									
マレイン酸クロルフェニラミン									
最小発育阻止濃度									
S. aureus(黄色ブドウ球菌)ATCC25923	1/2.5	>1/2	1/10	1/5	1/20	1/2.5	1/10	>1/2	1/10
" T-46-2*	1/2.5	1/2.5	1/10	1/20	1/20	1/2.5	1/10	1/2.5	1/10
" N-A-1*	1/20	1/2.5	1/10	≤1/80	1/40	1/20	1/10	1/2.5	1/10
" T-243-2*	1/40	1/2.5	1/10	≤1/80	1/40	1/40	1/10	1/2.5	1/20

第 2 表 (2)

成 分	比 較 例							実施例 5	実施例 6
	16	17	18	19	20	21	22		
スルファメトキサゾール	4.0 %	4.0 %	4.0 %	4.0 %	4.0 %			4.0 %	4.0 %
塩化ベンザルコニウム	0.01%	0.01%	0.01%			0.01%	0.01%	0.01%	0.01%
フェニルエチルアルコール	0.05%			0.25%	0.05%	0.25%	0.05%	0.25%	0.05%
エデト酸ナトリウム		0.3 %	0.025%	0.3 %	0.025%	0.3 %	0.025%	0.1 %	0.025%
塩酸ジフェンヒドラミン								0.02%	
マレイン酸クロルフェニラミン									0.02%
最小発育阻止濃度									
S. aureus (黄色ブドウ球菌) ATCC25923	1/5	≤1/80	1/5	1/20	1/25	1/10	>1/2	≤1/640	≤1/320
" T-46-2*	1/20	≤1/80	1/20	1/20	1/25	1/10	1/25	≤1/1280	≤1/320
" N-A-1*	1/80	≤1/80	≤1/80	1/40	1/20	1/10	1/25	≤1/1280	≤1/320
" T-243-2*	1/160	≤1/80	≤1/80	1/40	1/40	1/20	1/25	≤1/1280	≤1/320

第 3 表

成 分	比 較 例		実 施 例	
	23	24	7	8
スルファメトキサゾール	4.0 %	4.0 %	4.0 %	4.0 %
塩化ベンザルコニウム	0.01	0.01	0.01	0.01
ベンジルアルコール	0.25	0.05	0.125	0.125
エデト酸ナトリウム			0.025	0.025
塩酸ジフェンヒドラミン			0.02	0.02
マレイン酸クロルフェニラミン				
最小発育阻止濃度				
S. aureus (黄色ブドウ球菌) ATCC25923	1/80	1/5	1/320	1/640
" T-46-2*	1/160	1/20	1/320	1/640
" N-A-1*	1/320	1/80	1/320	1/640
" T-243-2*	1/320	1/80	≤1/320	1/640

第2, 3表の結果より、サルファ剤、有機アミン、第4級アンモニウム塩及び親水性ノニオン界面活性剤を含有する点眼液に対しフェニルエチルアルコールやベンジルアルコールとエデト酸ナトリウムとを配合した本発明点眼液は抗菌力が高いものであることが認められた。

なお、上記実施例1～8の点眼液はいずれも透明で防腐力が高いものであった。

出願人 ライオン株式会社
代理人 小 島 隆 司